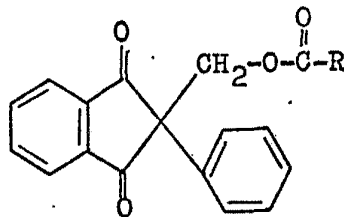


1 La presente invención se refiere al procedimiento de
preparación de nuevos ésteres de 2-hidroximetil-2-fenil-1,3-
indanodiona. Estos nuevos productos son útiles en terapéuti-
ca principalmente como agentes anticoagulantes para la pre-
5 vención y el tratamiento de las trombosis.

Se sabe que la pindiona (que responde a la nomenclatu-
ra sistemática de 2-fenil-1,3-indanodiona) y que su derivado
2-hidroximetilo (a saber la 2-hidroximetil-2-fenil-1,3-inda-
nodiona) son agentes anti-coagulantes que ya han sido preco-
10 nizados en terapéutica. Se sabe que la pindiona y su deriva-
do 2-hidroximetilo presentan el inconveniente de tener efec-
tos secundarios perjudiciales tales como: hemorragia, agran-
ulocitosis y hepatitis.

Uno de los fines de la invención es el de proporcionar
15 nuevos productos que pertenecen a la familia de la 2-fenil-
1,3-indanodiona para los cuales los efectos secundarios y
particularmente el efecto hepatotóxico son, bien atenuados
o suprimidos.

Los nuevos productos de acuerdo con la invención son
20 ésteres de 2-hidroximetil-2-fenil-1,3-indanodiona caracteri-
zados porque responden a la fórmula general:

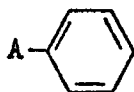


(I)

25 en la cual el grupo acilo COR es el resto de un ácido car-
boxílico, siendo R seleccionado principalmente entre el con-
junto constituido por:

- 30 - a) un grupo fenilo eventualmente mono- o polisustituido,
- b) un grupo fenilalquilo de fórmula:

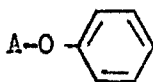
1



5

donde A es un resto hidrocarbonado alifático de C₁-C₅ de cadena lineal o ramificada y donde el grupo fenilo es eventualmente mono- o polisustituido.

- c) un grupo fenoxialquilo de fórmula:



10

donde A tiene el significado dado anteriormente y el grupo fenilo es eventualmente mono- o polisustituido;

- d) un grupo heterocíclico eventualmente mono- o polisustituido;

- e) un grupo heterocíclico-alquilo de fórmula:

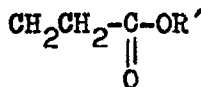
15



donde A tiene el significado dado anteriormente y Het representa un grupo heterocíclico eventualmente mono- o polisustituido; y

- f) un grupo de fórmula:

20



donde R' es H, fenilo, fenilo sustituido, Het, A-Het (donde A y Het tienen el significado dado anteriormente).

25

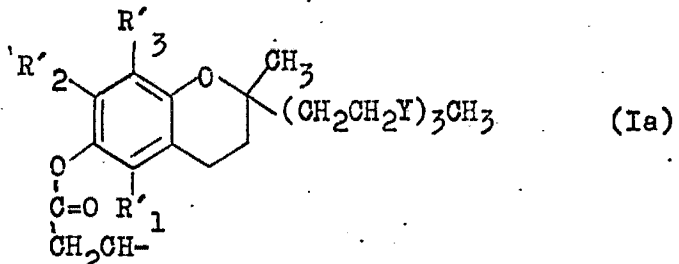
Entre los sustituyentes de los grupos fenilo que entran en la definición de R, se pueden principalmente citar los átomos de halógeno, los grupos alquilo inferior, OH, aciloxi.

30

Entre los grupos heterocíclicos incluidos en la definición R, convienen principalmente los grupos 2-, 3- y 4-pirídilo, 1-teobrominilo, 7-teofilinilo, tocoferilo y los

1 grupos que son homólogos a este último y principalmente descri-
tos en la solicitud de patente francesa no. 75/19267 del 19
de Junio de 1975.

5 De un modo general el grupo tocoferilo y los grupos
que le son homólogos pueden ser representados por la fórmula
general:



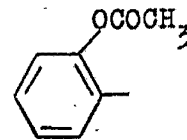
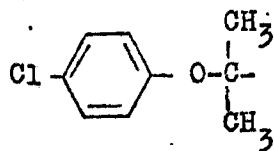
10

15

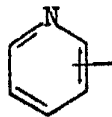
en la cual R'1, R'2 y R'3 idénticos o diferentes representan
cada uno H o CH3 e Y representa CH2CH(CH3) o CH=C(CH3), y
donde el enlace se encuentra en la posición 6. En la fórmula
(Ia) se incluyen los restos de los tocol y α -, β -, γ -,
 δ -, ϵ -, ζ_1 -, ζ_2 - y η -tocoferoles.

De acuerdo con la invención se incluyen principalmente
en la definición de R los grupos:

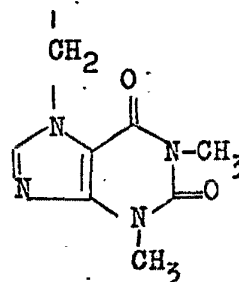
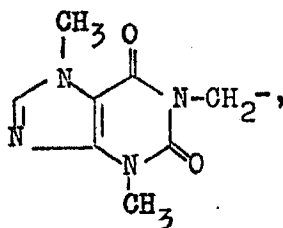
20

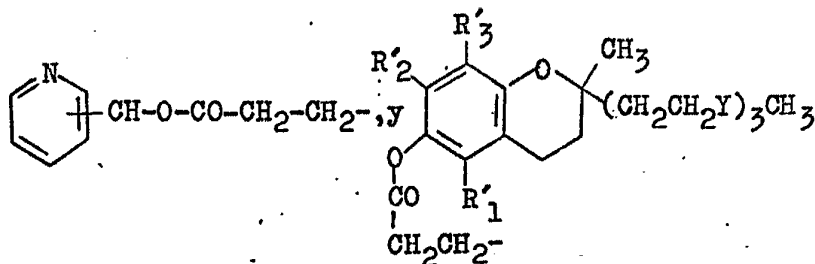


25



30





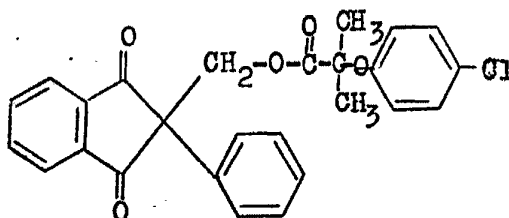
Los nuevos compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse según un método conocido en sí por aplicación de principios reaccionales clásicos. El procedimiento preferido de acuerdo con la invención consiste en esterificar la 2-hidroximetil-2-fenil-1,3-indanodiona con un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido en un disolvente orgánico tal como principalmente el dioxano, el éter, el benceno, el cloruro de metileno, en presencia de una base orgánica terciaria o de cualquier aceptor de ácido.

Según la invención se preconiza una composición terapéutica caracterizada porque comprende en asociación con un excipiente fisiológicamente aceptable por lo menos un compuesto de fórmula (I).

Otras ventajas y características del invento se comprenderán mejor con la lectura que sigue de los ejemplos de preparación en modo alguno limitativos, sino dados a título de ilustración.

Ejemplo 1.-

2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropionato de 2-(2-fenil-1,3-dioxoindanil)-metilo.



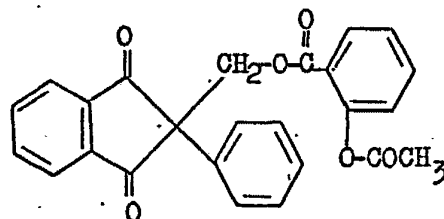
1 En un matraz de tres bocas provisto de un agitador,
un refrigerante y una ampolla, se introducen (en atmósfera
anhidra) 0,1 moles de 2-hidroximetil-2-fenil-1,3-indanodiona
en cloruro de metileno y 0,11 moles de trietilamina anhidra.
5 Se añaden lentamente 0,11 moles de cloruro de 2-(p-clorofe-
noxi)-2-metilpropionilo en cloruro de metileno. Se calienta
una hora a reflujo.

Después de enfriamiento, se toma mediante agua, se
decanta la solución, se seca sobre sulfato de sodio, se eva-
10 para el disolvente y se recristaliza el sólido obtenido en
etanol.

Se obtienen cristales blancos color crema. F = 85°C.
Rendimiento: 65%.

Ejemplo 2.-

15 2-acetilsalicilato de 2-(2-fenil-1,3-dioxo-indanil)-metilo

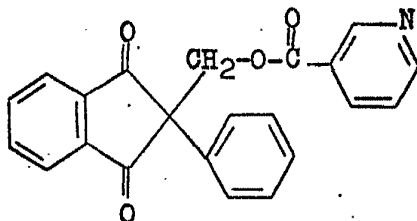


20 En un matraz provisto de un refrigerante, se introducen
0,5 moles de 2-hidroximetil-2-fenil-1,3-indanodiona. Se añ-
de benceno anhidro y 0,5 moles de piridina anhidra. Se vier-
te a continuación una solución de 0,5 moles de cloruro de
ácido 2-acetilsalicílico en benceno. Se calienta a 40°C du-
25 rante 2 h y luego se deja enfriar, se filtra el clorhidrato
de piridina obtenido se evapora el benceno bajo vacío.

Se obtiene un aceite que triturado con isopropanol
proporciona unos cristales que se recristalizan en etanol.
30 F = 146°C. Rendimiento: 78%.

1 Ejemplo 3.-

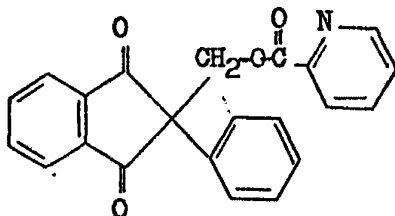
Nicotinato de 2-(2-fenil-1,3-dioxo-indanil)-metilo



10 En un matraz provisto de un agitador, un refrigerante y una ampolla (en atmósfera anhidra), se introduce 1 mol de 2-hidroximetil-2-fenil-1,3-indanodiona y 1,1 mol de cloruro de ácido nicotínico en forma de clorhidrato. Se añade aproxi-
15 madamente 1 litro de cloruro de metileno. Se obtiene una pasta sobre la cual se vierte gota a gota aproximadamente 3 moles de piridina. La pasta se vuelve de color amarillo limón y se solubiliza al reflujo del cloruro de metileno con forma-
20 ción de clorhidrato de piridina, manteniendo el reflujo durante 30 a 60 mn. Se deja enfriar, se filtra el clorhidrato de piridina. Después de la evaporación del filtrado, se obtiene un residuo que se recrystaliza en alcohol isopropílico. Se obtienen cristales blancos. F : 131°C. Rendimiento: 80%.

25 Ejemplo 4.-

Picolinato de 2-(2-fenil-1,3-dioxo-indanil)-metilo



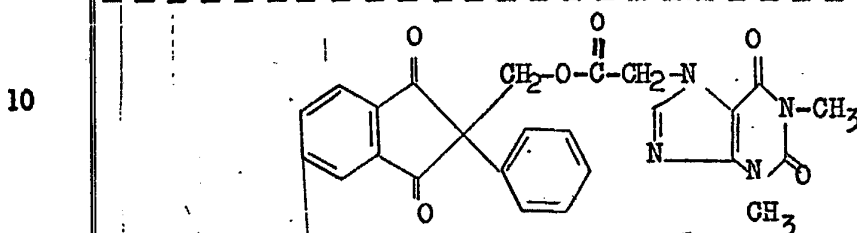
30 En un matraz, se introducen (en atmósfera anhidra) 0,10 moles de 2-hidroximetil-2-fenil-1,3-indanodiona y 0,11 moles de clorhidrato de cloruro del ácido picolínico. A continuación se añade dioxano anhidro y 0,25 moles de piridina. Se calienta durante 3 h a 60°C. Se filtra en frío el clorhi-

1 drato de piridina obtenido. Después de la evaporación del
filtrado, se obtiene un residuo que se toma de nuevo median-
te isopropanol y que se recrystaliza a continuación en eta-
nol.

5 Se obtienen así unos cristales de color blanco. F:
143°C. Rendimiento: 75%.

Ejemplo 5.-

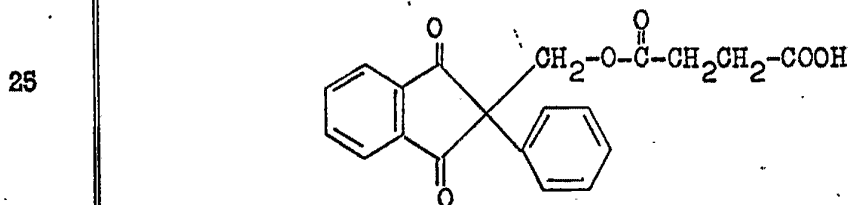
7-teofilinilacetato de 2-(2-fenil-1,3-dioxo-indanil)-metilo.



15 En un matraz de tres bocas, se introducen 0,10 moles
de 2-hidroximetil-2-fenil-1,3-indanodiona disuelta en cloru-
ro de metileno seco. Se añaden a continuación 0,11 moles de
piridina anhidra. Seguidamente, se añaden 0,12 moles de clo-
ruro del ácido 7-teofilinilacético en cloruro de metileno
en 30 mn y se calienta a reflujo durante 2 h 30 mn. Después
de evaporación del disolvente se obtiene una pasta. Se aña-
de isopropanol y se obtienen así unos cristales blancos que
se recrystalizan en propanol. F: 177°C. Rendimiento: 70%.

20 EJEMPLO 6.-

Hemisuccinato de 2-(2-fenil-1,3-dioxo-indanil)-metilo

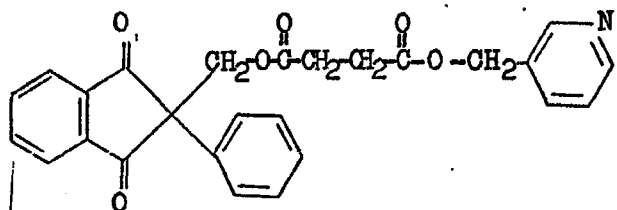


30 En un matraz, se introducen 2-hidroximetil-2-fenil-1,3-
indanodiona y un gran exceso de anhídrido succinico. Se aña-
de una pequeña cantidad de 4-dimetilaminopiridina y cloruro
de metileno anhidro.

1 Se calienta a reflujo del cloruro de metileno durante 12 h. Después del tratamiento, se recristaliza el sólido obtenido en isopropanol. F: 137°C. Rendimiento: cuantitativo.

Ejemplo 7.-

5 Succinato de 3-piridilmetilo y de 2-(2-fenil-1,3-dioxo-indanil)-metilo.



a) Se prepara en primer lugar el cloruro de ácido del producto del ejemplo 6. En un matraz pulimentado provisto de un refrigerante, se introducen 7 g (0,02 moles) de hemisuccinato de 2-(2-fenil-1,3-dioxo-indanil)-metilo en solución en cloruro de metileno. Se añaden 20 ml de cloruro de tionilo y se calienta hasta que cese la liberación de vapores ácidos. A continuación se evapora el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso y se recristaliza el sólido obtenido en benceno. F: 115°C. Rendimiento: 94%.

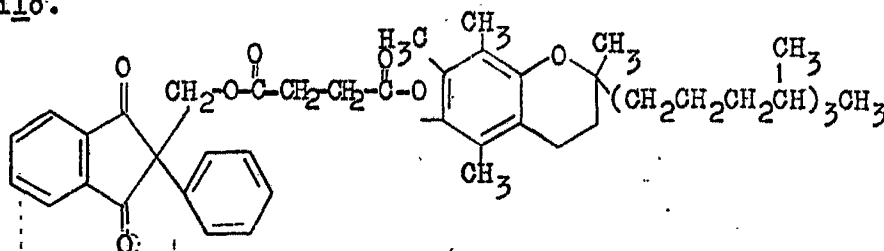
20 Según otro modo de síntesis sustituyendo el cloruro de metileno por benceno, se puede evitar la evaporación del disolvente y el producto deseado se precipita en benceno después de enfriamiento.

b) En un matraz de tres bocas, se introducen 2 moles de 3-piridinmetanol disuelto en cloruro de metileno y se añade gota a gota a esta solución el cloruro de ácido obtenido en (a) (1 mol) disuelto igualmente en cloruro de metileno. La reacción es exotérmica; se forma un precipitado. Se calienta aún durante algunos minutos para terminar la reacción y luego se enfria, se filtra el precipitado obtenido, se eva-

1 para el disolvente, se lava el sólido obtenido y se seca. F:
130°-131°C. Rendimiento: 77%.

Ejemplo 8.-

5 Succinato de tocoferilo y de 2-(2-fenil-1,3-dioxo-indanil)-
metilo.



10 Se prepara en primer lugar el cloruro de ácido del
hemisuccinato de tocoferilo haciendo reaccionar en éter
anhidro el hemisuccinato de tocoferilo con el cloruro de
tionilo, introduciéndose este último reactivo gota a gota en
el medio reaccional; se calienta a continuación a reflujo
15 hasta que cese la liberación de los vapores ácidos; se evapo-
ra y se lava varias veces para obtener el mencionado cloruro
de ácido que se presenta bajo la forma de un aceite y porque
se adiciona a la 2-hidroximetil-2-fenil-1,3-indanodiona en
presencia de piridina en benceno. Se calienta a reflujo du-
20 rante 2 h, se deja enfriar, se filtra el clorhidrato de pi-
ridina, se lava varias veces con agua y se evapora el bence-
no. Se obtiene un aceite amarillo que se lava varias veces
con metanol caliente.

25 El producto del ejemplo 8 puede también prepararse a
partir del cloruro de ácido del ejemplo 7a) y del tocoferol
en presencia de piridina.

30 Se ha resumido a continuación una parte de los ensayos
farmacológicos que han sido llevados a cabo en el conejo con
los productos de acuerdo con el invento y unas sustancias de
referencia: la pindiona y la 2-hidroximetil-2-fenil-1,3-inda-

1 nodiona, con el fin de determinar:

- Q, el tiempo de quick (en segundos);
- TCK, el tiempo de cefalina kadin (en segundos);
- II, el factor II (porcentaje de protrombina);
- 5 - VII-X, y X (donde VII y X representan el porcentaje de preconvertina y el factor de Stuart).

La dosis administrada es equivalente, en función al peso molecular de cada producto, a 26,4 mg/kg de pindiona. Los resultados han sido consignados en la tabla I dada a
10 continuación en la cual los porcentajes se expresan con relación a un plasma testigo.

TABLA

Producto y dosis	Q*	TCK	II	VII-X	X
Pindiona 26,4 mg/kg	26 s	55 s	15%	12%	41%
15 2-Hidroximetil-2-fenil-1,3-indanodiona 30 mg/kg	24 s	60 s	13%	15%	40%
Ejemplo 1 53 mg/kg	27 s	50 s	11%	9%	47%
Ejemplo 2 50 mg/kg	26 s	51 s	20%	18%	54%
Ejemplo 3 42 mg/kg	34 s	52 s	5%	5%	25%
20 Ejemplo 4 42 mg/kg	37 s	85 s	6%	3%	17%

Nota:

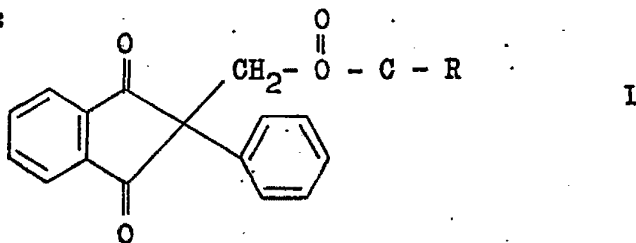
* Tiempo de quick después de la dilución al 1/3.

25 De un modo general los compuestos de acuerdo con la invención presentan una actividad anticoagulante particularmente interesante y son por consiguiente útiles para la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica.

30 Los ensayos clínicos han permitido determinar que la dosis diaria varia entre 25 y 200 mg/día, siendo el modo de administración la via oral. En el transcurso de estos ensayos el producto del ejemplo 8 se ha mostrado muy eficaz.

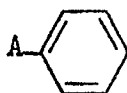
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de un nuevo éster de 2-hidroximetil-2-fenil-1,3-indanodiona que responden a la fórmula general:



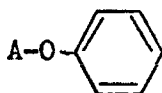
en la cual R es un grupo seleccionado entre el conjunto cons-
tituido por

- 10
- a) un grupo fenilo eventualmente mono o polisustituido,
 - b) un grupo fenilalquilo de fórmula:



donde A es un resto hidrocarbonado alifático de C₁-C₅ de cadena lineal o ramificada y donde el grupo fenilo es eventualmente mono o polisustituido;

- c) un grupo fenoxialquilo de fórmula:



donde A tiene el significado dado anteriormente y el grupo fenilo es eventualmente mono- o polisustituido;

- d) un grupo heterocíclico eventualmente mono- o polisustituido;

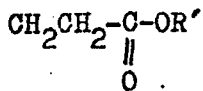
- e) un grupo heterocíclico-alquilo de fórmula:



donde A tiene el significado dado anteriormente y Het representa un grupo heterocíclico eventualmente mono- o polisustituido; y

1

f) un grupo de fórmula:



5

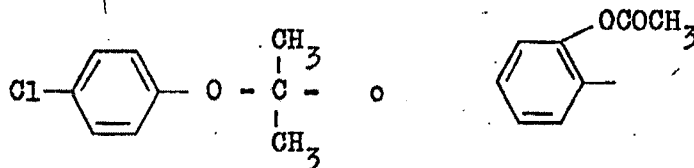
donde R' es H, fenilo, fenilo sustituido, Het, A-Het (donde A y Het tienen el significado dado anteriormente);

10

caracterizándose el mencionado procedimiento porque se hace reaccionar la 2-hidroximetil-2-fenil-1,3-índandiona con un reactivo seleccionado entre los cloruro y anhídrido de un ácido de fórmula R-COOH donde R tiene el significado dado anteriormente.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R es:

15

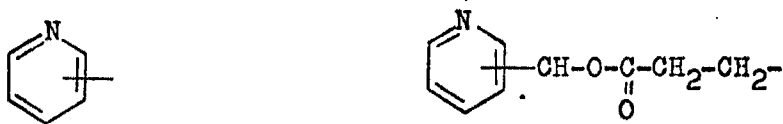


3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R es HOOC-CH₂-CH₂-.

20

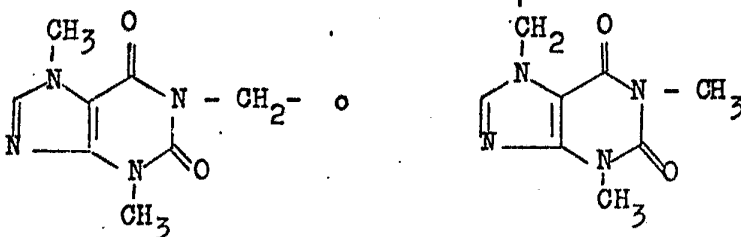
4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R es:

25

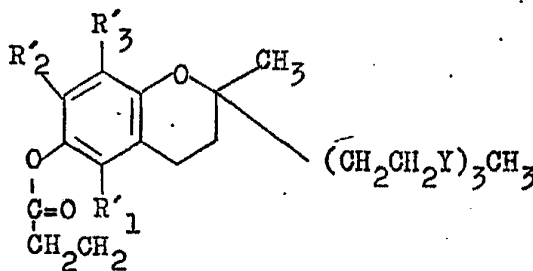


5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R es:

30



1 6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracteri-
zado porque R es:



10 donde Y es CH2CH(CH3) o CH=C(CH3), R'1, R'2 y R'3, iguales
o diferentes, representan cada uno H o CH3.

15 7. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN NUEVO ESTER DE 2-HIDROXIME
TIL-2-FENIL-1,3-INDANODIONA.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre
sente memoria descriptiva, que consta de catorce páginas me-
canografiadas.

Madrid, 17 Octubre de 1.977

BERNARDO UNGRIA
P.P.

25

30

129